

**ISOQUINOLINE DERIVATIVE AND DRUG**

Patent Number: ☐ WO9920620  
Publication date: 1999-04-29  
Inventor(s): MATSUURA AKIRA (JP); HIDAKA HIROYOSHI (JP)  
Applicant(s): MATSURA AKIRA (JP); HIDAKA HIROYOSHI (JP); NIPPON SHINYAKU CO LTD (JP)  
Requested Patent: AU9646198  
Application Number: WO1998JP04781 19981022  
Priority Number(s): JP19970289688 19971022  
IPC Classification: C07D401/12; A61K31/55  
EC Classification: C07D401/12  
Equivalents:  
Cited Documents: WO9728130

---

**Abstract**

---

The isoquinoline derivative represented by formula (I), pharmaceutically acceptable salts thereof, and pharmaceutical compositions containing either of them as the active ingredient. The compound (I) is useful as a preventive or remedy for cerebrovascular accident and is particularly excellent as a depressor for cerebrovascular contraction. It is also useful as a preventive or remedy for diseases accompanied by ischemic lesion.

---

Data supplied from the esp@cenet database - I2



PCT

世界知的所有権機関  
国際事務局

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

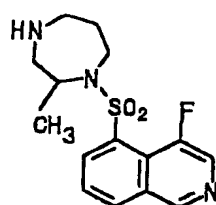


(51) 国際特許分類6 C07D 401/12, A61K 31/55	A1	(11) 国際公開番号 WO99/20620  (43) 国際公開日 1999年4月29日 (29.04.99)
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP98/04781</p> <p>(22) 国際出願日 1998年10月22日 (22.10.98)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平9/289688 1997年10月22日 (22.10.97) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 日本新薬株式会社(NIPPON SHINYAKU CO., LTD.)(JP/JP) 〒601-8550 京都府京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14番地 Kyoto, (JP)</p> <p>(71) 出願人 ; および</p> <p>(72) 発明者 日高弘義(HIDAKA, Hiroyoshi)(JP/JP) 〒468-0063 愛知県名古屋市天白区音聞山607番地 Aichi, (JP)</p> <p>(72) 発明者 ; および</p> <p>(75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 松浦 明(MATSUURA, Akira)(JP/JP) 〒300-1236 茨城県牛久市田宮町391-114 Ibaraki, (JP)</p>		<p>(81) 指定国 AT, AU, BG, BR, CA, CH, CN, CZ, DE, DK, ES, FI, GB, HU, ID, IL, JP, KR, LK, LU, MN, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SE, SG, UA, US, VN, YU, ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>
<p>(54)Title: ISOQUINOLINE DERIVATIVE AND DRUG</p> <p>(54)発明の名称 イソキノリン誘導体及び医薬</p> <div data-bbox="634 1262 998 1434"><p>(I)</p></div> <p>(57) Abstract</p> <p>The isoquinoline derivative represented by formula (I), pharmaceutically acceptable salts thereof, and pharmaceutical compositions containing either of them as the active ingredient. The compound (I) is useful as a preventive or remedy for cerebrovascular accident and is particularly excellent as a depressor for cerebrovascular contraction. It is also useful as a preventive or remedy for diseases accompanied by ischemic lesion.</p>		

(57)要約

本発明は、次の式〔I〕で表されるイソキノリン誘導体、その医薬上許容される塩、及びそれらのいずれかを有効成分とする医薬組成物に関する。

化合物〔I〕は脳血管障害予防剤又は治療剤として、特に脳血管収縮抑制剤として優れた化合物として有用である。また、虚血性病変を伴う疾患に対して予防剤又は治療剤として有用である。



〔I〕

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE	アラブ首長国連邦	ES	スペイン	LI	リヒテンシュタイン	SG	シンガポール
AL	アルバニア	FI	フィンランド	LK	スリ・ランカ	SI	スロヴェニア
AM	アルメニア	FR	フランス	LR	リベリア	SK	スロヴァキア
AT	オーストリア	GA	ガボン	LS	レソト	SL	シエラ・レオネ
AU	オーストラリア	GB	英国	LT	リトアニア	SN	セネガル
AZ	アゼルバイジャン	GD	グレナダ	LU	ルクセンブルグ	SZ	スワジランド
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GE	グルジア	LV	ラトヴィア	TD	チャード
BB	バルバドス	GH	ガーナ	MC	モナコ	TG	トーゴ
BE	ベルギー	GM	ガンビア	MD	モルドヴァ	TJ	タジキスタン
BF	ブルキナ・ファソ	GN	ギニア	MG	マダガスカル	TM	トルクメニスタン
BG	ブルガリア	GW	ギニア・ビサウ	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア	TR	トルコ
BJ	ベナン	GR	ギリシャ		共和国	TT	トリニダード・トバゴ
BR	ブラジル	HR	クロアチア	ML	マリ	UA	ウクライナ
BY	ベラルーシ	HU	ハンガリー	MN	モンゴル	UG	ウガンダ
CA	カナダ	ID	インドネシア	MR	モーリタニア	US	米国
CF	中央アフリカ	IE	アイルランド	MW	マラウイ	UZ	ウズベキスタン
CG	コンゴ	IL	イスラエル	MX	メキシコ	VN	ヴェトナム
CH	スイス	IN	インド	NE	ニジェール	YU	ユーゴスラビア
CI	コートジボアール	IS	アイスランド	NL	オランダ	ZA	南アフリカ共和国
CM	カメルーン	IT	イタリア	NO	ノルウェー	ZW	ジンバブエ
CN	中国	JP	日本	NZ	ニュージーランド		
CU	キューバ	KE	ケニア	PL	ポーランド		
CY	キプロス	KG	キルギスタン	PT	ポルトガル		
CZ	チェコ	KP	北朝鮮	RO	ルーマニア		
DE	ドイツ	KR	韓国	RU	ロシア		
DK	デンマーク	KZ	カザフスタン	SD	スーダン		
EE	エストニア	LC	セントルシア	SE	スウェーデン		

## 明 細 書

## イソキノリン誘導体及び医薬

## 技 術 分 野

本発明は、脳血管収縮抑制作用や血流増加作用を有し、医薬として有用なイソキノリン誘導体に関する。

## 背 景 技 術

脳血管障害や心臓病は、がんと並んで、先進国における主要な死因となっている。

脳血管障害は出血群と虚血群に大別される。出血群においては脳動脈瘤破裂によるクモ膜下出血と高血圧性脳出血、頭部外傷が代表的である。クモ膜下出血が発生すると、脳の主幹動脈において出血後4～5日から約2週間継続する血管内腔の狭小化が起こる。これは脳血管収縮と称されているものである。その発現機序についてはまだ不明な点が多く、さまざまな生理活性物質（例、カテコールアミン、ヘモグロビン、過酸化脂質、アラキドン酸代謝物、ペプチド、プロテインキナーゼC）が関与しており、これら種々の生理活性物質の相互作用によるものとされている。血管狭窄に伴って虚血となって神経学的障害が出現した場合、機能予後のみならず、時には生命予後をも左右する。虚血群においては、脳梗塞、一過性脳虚血発作（TIA）が代表的である。虚血又は出血に伴う血管障害や神経細胞損傷により急性期から慢性期にかけてしびれや四肢の運動麻痺等の運動障害や神経・精神障害を生じ、重症になると意識障害から死に至ることもある。

これら脳血管障害の治療には、抗血栓剤や脳循環・代謝改善剤が使用されている。しかし、致死性の脳血管攣縮や、痴呆に進展する神経細胞の障害を抑制する薬剤はほとんどなく、治療剤が渴望されている。クモ膜下出血後の脳血管攣縮の治療剤としては、塩酸ファスジル〔ヘキサヒドロ-1-(5-イソキノリニルスルホニル)-1H-1,4-ジアゼピン〕が唯一臨床的に用いられている医薬品である（薬理と治療、1992、20(Suppl 6)、1515 等参照）が効果や副作用の点からみて十分満足できる薬剤とは言えない。

一方、虚血性心疾患としては、狭心症が代表的である。狭心症においては、血管狭窄に伴って虚血となり、心筋梗塞を起こし、死に至ることもある。薬物治療としては、主として血管拡張剤が使用されるが、その多くは降圧作用も併有し、また、血管攣縮まで治療する薬剤は殆どない。

イソキノリン骨格の5位が環状アミノスルホニルで置換されている化合物は、循環器官用剤（血管拡張剤、脳循環改善剤、狭心症治療薬、脳心血管系の血栓症の予防および治療薬、高血圧症の予防治療薬、脳機能改善剤）として有用であることが知られている（特開昭57-158463号公報、特開昭57-200366号公報、特開昭58-121278号公報、特開昭58-121279号公報、特開昭59-93054号公報、特開昭60-81168号公報、特開昭61-152658号公報、特開昭61-227581号公報参照）。さらに脳機能改善剤（脳組織の機能、状態（代謝能を含む）の障害およびそれに伴う症状、後遺症の予防、改善、もしくは当該障害の進行を緩やかにする薬剤）として有用であることが知られている（特開平2-256617号公報参照）。

本発明者らは、イソキノリン骨格の5位が環状アミノスルホニル

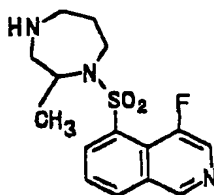
で置換されていて、且つ、4位に置換基を有する化合物がこれらの既知の化合物より優れた脳血管障害予防剤又は治療剤であることを見出し、先に特許出願した（国際公開W097/28180号公報）。この中には、イソキノリン骨格の4位にフッ素を有し、5位がヘキサヒドロ-4H-1,4-ジアゼピン-1-イルスルホニルで置換されていて、且つ、このヘキサヒドロ-4H-1,4-ジアゼピンの2位がメチルで置換されている本発明化合物は、具体的に開示されていない。

### 発 明 の 開 示

本発明の目的は、安全性が高く、脳血管障害予防・治療剤として、特に脳血管収縮抑制剤として、また、虚血性病変を伴う疾患の予防・治療剤として、既存の薬物より優れた化合物を提供することにある。

本発明者らは、上記目的を達成するために、新規な構造を有する種々の化合物を合成し、検討する過程において下記の式〔I〕で表される化合物が、非常に低い用量で、脳血管収縮抑制作用を有し、加えて全身血圧を低下させることなく、冠血管や脳血管を拡張して優れた血流増加作用を有することを見だし、本発明を完成した。

従って、本発明は、次の式〔I〕



〔I〕

で表される化合物又はその医薬上許容される塩及びそれらを有効成

分として含有する医薬組成物に関する。

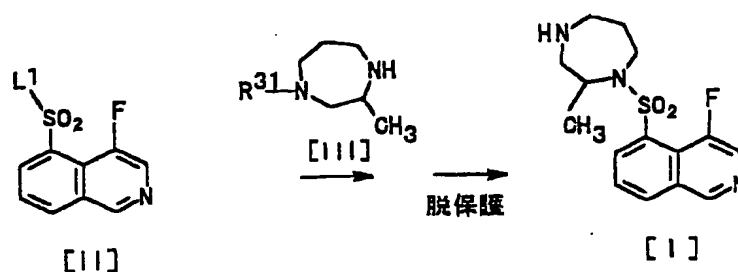
本発明化合物の化学構造上の特徴は、イソキノリン骨格の4位がフッ素で置換されていて、且つ、5位のヘキサヒドロ-4H-1,4-シアゼピン-1-イルスルホニルのヘキサヒドロ-4H-1,4-シアゼピンの2位がメチルで置換されている点にある。

本発明化合物〔I〕は、不斉炭素を有し、光学異性体が存在する。これらの各異性体及びこれらの混合物のいずれも本発明に包含される。なかでも（S）体のものが好ましい。

「医薬上許容される塩」としては、例えば、塩酸、硫酸、硝酸、リン酸、フッ化水素酸、臭化水素酸等の無機酸の塩又は酢酸、酒石酸、乳酸、クエン酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸、ナフタレンスルホン酸、カンファースルホン酸等の有機酸の塩を挙げることができる。

本発明化合物〔I〕は、例えば、国際公開W097/28130号公報に記載された方法又は以下の方法によって製造することができる。

#### 製造法 1



（式中、R<sup>31</sup>は保護基、L<sup>1</sup>は脱離基を表す。）

脱離基としてのL<sup>1</sup>は、後記するスルホン酸の反応性誘導体の残基を挙げることができる。R<sup>31</sup>として表される保護基としては、例



例えば、ホルミル、アセチル、ベンゾイル等のアシル、ベンジルオキシカルボニル等のアラルキルオキシカルボニル、tert-ブチルオキシカルボニル等のアルコキシカルボニル、ベンジル等のアラルキルを挙げることができる。

式〔I I I〕で表されるアミンを適当な溶媒中、式〔I I〕で表されるスルホン酸の反応性誘導体と反応させ、保護基を除去して化合物〔I〕を製造する。反応溶媒としては、反応に支障のないものであればよく、例えば、テトラヒドロフラン（THF）、ジオキサン、ジエチルエーテル等のエーテル類、ベンゼン、トルエン等の炭化水素類、塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド等の非プロトン性極性溶媒、ピリジン、アセトニトリル、又はこれらの混合物を用いることができる。スルホン酸の反応性誘導体としては、スルホン酸ハライド（例、スルホン酸クロライド、スルホン酸ブロマイド）、スルホン酸無水物、N-スルホニルイミダゾリド等が用いられる。特にスルホン酸ハライドが好ましい。

本反応は、適当な塩基存在下に行うのが好ましい。かかる塩基としては、アルカリ金属炭酸水素塩（例、炭酸水素ナトリウム）、アルカリ金属炭酸塩（例、炭酸カリウム）、アルカリ金属水酸化物（例、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム）のようなアルカリ、トリエチルアミン、トリエチレンジアミン等の有機第3級アミンを用いることができる。溶媒としてピリジンのような塩基性溶媒を使用すれば、かかる塩基は不要であり、好ましい。

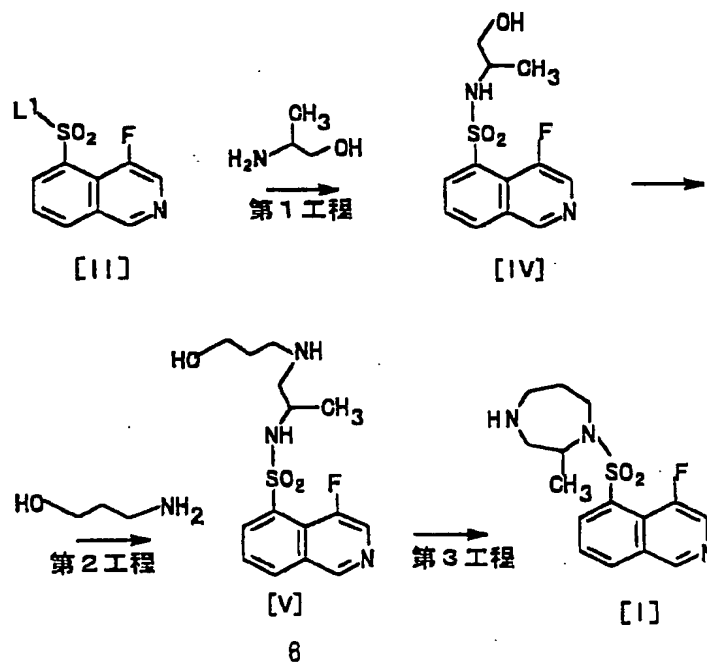
本反応は、通常、室温で進行するが多いが、必要に応じて冷却又は加熱して、 $-78 \sim 150^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは、 $0 \sim 120^{\circ}\text{C}$ で行うこ

とができる。塩基を使用する場合、アミン〔ⅠⅠⅠ〕の使用量は、反応性誘導体〔ⅠⅠ〕に対して1～5倍モルの範囲が好ましく、より好ましくは、1～2倍モルである。塩基の使用量は、アミン〔ⅠⅠⅠ〕に対して1～10倍モルの範囲が好ましく、より好ましくは、1～3倍モルである。塩基を使用しない場合は、反応性誘導体〔ⅠⅠ〕の使用量は、アミン〔ⅠⅠⅠ〕に対して等モル以下、好ましくは、0.5～0.1倍モルの範囲である。反応時間は、使用する原料、溶媒、反応温度等によって異なるが、通常、5分～70時間である。次いでそれ自体公知の方法で保護基を除去する。酸処理、アルカリ処理、接触還元等のそれ自体公知の方法で保護基を除去することができる。

出発原料〔ⅠⅠ〕は、後述する参考例1と同様にして製造することができる。

出発原料〔ⅠⅠⅠ〕は、参考例2と同様にして製造することができる。

## 製造法 2



(式中、 $L^1$  は、前記と同義。)

(第1工程) 2-アミノ-1-プロパノールと化合物〔I I〕を製造法1と同様に反応させることにより、化合物〔I V〕を製造する。

(第2工程) 化合物〔I V〕のヒドロキシ基をそれ自体公知の方法で、ハロゲン(例、塩素、臭素)、スルホニルオキシ(例、メタンスルホニルオキシ)、又はアシルオキシ(例、トシルオキシ、アセチルオキシ)に変換した後、3-アミノ-1-プロパノールを適当な溶媒中、塩基の存在又は不存在下で、製造法1と同様に反応させることにより、化合物〔V〕を製造する。

(第3工程) 化合物〔V〕の2級アミノの窒素原子をそれ自体公知の方法で保護した後、適当な溶媒中、塩基の存在下、閉環、脱保護することにより、化合物〔I〕を得ることができる。

また、化合物〔V〕をトリフェニルホスフィンとアゾジカルボン酸ジアルキルで処理して分子内脱水縮合反応を行うことによっても化合物〔I〕を製造することができる。

上記の製造法において、アミノ基は、必要により、通常用いられる保護基で保護し、上記反応に付した後、酸処理、アルカリ処理、接触還元等のそれ自体公知の方法で保護基を除去することができる。アミノ基の保護基としては、例えば、ベンジル、ベンジルオキシカルボニル、トリフルオロアセチルを用いることができる。

本発明化合物〔I〕は、通常、ラセミ体で得られる。これらのラセミ体はそのままでも薬理活性を有するが、所望によりそれぞれの異性体に分割することができる。例えば、異性体混合物を公知の光学分割法、例えば、光学活性なカルボン酸(例、(+)-又は(-)-酒石

酸、(+)-又は(-)-リンゴ酸)又は光学活性なスルホン酸(例、(+)-カンファースルホン酸)との塩を生成させ、分別再結晶する方法、光学活性カラムを用いる方法によって分離することができる。また、光学異性体は、原料化合物〔I I I〕に対応する光学活性な原料化合物(S配置又はR配置)を用いて各反応を行うことにより得ることができる。

本発明化合物〔I〕は、公知の方法により、前記した塩を形成させることができる。例えば、本発明化合物〔I〕の塩酸塩は、本発明化合物〔I〕を塩化水素のアルコール溶液又はエチルエーテル溶液に溶解し、溶液を濃縮し、析出結晶をろ取することにより得ることができる。

このようにして製造される本発明化合物は、それ自体公知の手段により、遊離塩基の形又は酸付加塩の形で、例えば、濃縮、液性変換、転溶、溶媒抽出、結晶化、分留、クロマトグラフィー、再結晶により単離精製することができる。

本発明化合物は、脳血管攣縮抑制作用を有し、且つ安全性が高いので、脳血管障害、特に脳出血後の脳血管攣縮による脳組織障害の予防・治療に有用である。また、血流増加作用を有するので虚血性疾患に伴う病変の予防剤又は治療剤としても有用である。

本発明化合物を医薬として投与する場合、本発明化合物はそのまま又は医薬的に許容される無毒性かつ不活性の担体中に、例えば、0.1%~99.5%、好ましくは0.5%~90%含有する医薬組成物として、人を含む哺乳動物に投与される。

担体としては、固形、半固形、又は液状の希釈剤、充填剤、及びその他の処方用の助剤一種以上が用いられる。医薬組成物は、投与

単位形態で投与することが望ましい。本発明医薬組成物は、経口投与、組織内投与、局所投与（経皮投与等）又は経直腸的に投与することができる。これらの投与方法に適した剤型で投与されるのはもちろんである。中でも、静脈内投与又は経口投与が好ましい。

医薬としての用量は、年齢、体重等の患者の伏態、投与経路、病気の性質と程度等を考慮した上で調整することが望ましいが、通常は、脳血管攣縮予防・治療剤としては、成人に対して本発明の有効成分量として、静脈内投与の場合、1日あたり、0.1～100mg/ヒトの範囲、好ましくは、1～30mg/ヒトの範囲である。経口投与の場合、1日あたり、1～1,000mg/ヒトの範囲、好ましくは、10～30mg/ヒトの範囲である。虚血性病変を伴う疾患の予防・治療剤としては、成人に対して本発明の有効成分量として、静脈内投与の場合、1日あたり、0.1～100mg/ヒトの範囲、好ましくは、1～30mg/ヒトの範囲である。経口投与の場合、1日あたり、1～1,000mg/ヒトの範囲、好ましくは、10～30mg/ヒトの範囲である。場合によっては、これ以下でも足りるし、また逆にこれ以上の用量を必要とすることもある。また1日2～3回に分割して投与することもできる。

#### 発明を実施するための最良の形態

以下に、代表的な原料の製造を参考例を以て、本発明化合物の製造を実施例を以て及び代表的化合物の製剤例、試験例を掲げて、本発明を更に詳しく説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。なお、比旋光度は20℃で測定した。

#### 参考例 1

## 5-クロロスルホニル-4-フルオロイソキノリンの合成

## (第1工程)

300mlの封管に29%アンモニア水 160ml、硫酸銅( $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ ) 8g、4-ブロモイソキノリン49.92gを入れ、170°Cで16時間攪拌した。冷後、反応液に2N水酸化ナトリウム40mlを加え、ベンゼン 400mlで5回抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、活性炭処理後、溶媒を留去して、4-アミノイソキノリン29.5gを得た。

## (第2工程)

42%ほうフッ化水素酸100mlに4-アミノイソキノリン28.8gを加え、溶解した。この混合物をドライアイス-エーテルで冷却し、固化し始めたところで亜硝酸ナトリウム 13.8gを1時間かけて加えた。反応液を濾過し、得られた固化物(ジアゾニウム塩)を低温でエーテルを用いて素早く洗浄し、可及的に水分を除いた。このジアゾニウム塩をキシレン中に加え、攪拌下に熱風(ドライヤー)で加熱し、ガスが発生し始めた後、2時間室温で攪拌した。得られたタール状物からキシレンをデカントして、キシレン溶液を希塩酸100mlで3回抽出した。塩酸層とタール状物を混合し、この混合物に水 100mlを加え、炭酸カリウムでアルカリ性とし、エーテル 400mlで3回抽出した。抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した後、活性炭を加え、セライト濾過した。溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム)で精製した。溶媒を留去し4-フルオロイソキノリン 14.5gを得た。

## (第3工程)

4-フルオロイソキノリン22.05gを硫酸90mlに加えた。これに氷冷下、硝酸カリウム 18.18gの硫酸(90ml)溶液を滴下した。室温で2

時間攪拌した後、反応液を氷に注入し、冷却下にアンモニア水を加え、塩基性とした。析出した結晶を濾取、水洗、乾燥して4-フルオロ-5-ニトロイソキノリン22.16gを得た。

(第4工程)

4-フルオロ-5-ニトロイソキノリン23.04gをエタノール80mlに懸濁した。これに濃塩酸 144mlを加え、氷冷攪拌下、塩化第一スズ・二水和物90.24gのエタノール(144ml)溶液を滴下し、次いで室温で3時間攪拌した。反応液を濃縮し、氷水 200mlを加え、つづいて2N水酸化ナトリウムを加えてアルカリ性とし、クロロホルム 500mlで3回抽出した。抽出液は硫酸マグネシウムで乾燥した後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=100:1)で精製し、5-アミノ-4-フルオロイソキノリン15.05gを得た。

(第5工程)

5-アミノ-4-フルオロイソキノリン8.1gを濃塩酸 100mlに懸濁した。これに亜硝酸ナトリウム 5.18gを水20mlに溶かして-5℃以下で滴下して加え、次いで室温で30分攪拌した(A溶液の調製)。別に、亜硫酸ガス飽和酢酸溶液62.5mlに塩化第二銅・二水和物 2.83gの水(12.5ml)溶液を加えた溶液を調製し、これにA溶液を滴下した。反応液を次いで室温で1時間攪拌した後、さらに30℃の水浴上で温め、未反応の亜硫酸ガスを除いた。反応液をクロロホルム 400mlで3回抽出した。抽出液を炭酸水素ナトリウム水溶液で中和洗浄し、乾燥した後、溶媒を留去し5-クロロスルホニル-4-フルオロイソキノリン9.6gを得た。

参考例2

(S)-ヘキサヒドロ-4-(tert-ブトキシカルボニル)-2-  
メチル-1H-1,4-ジアゼピンの合成

(第1工程)

(S)-(+)-2-アミノ-1-プロパノール15gをクロロホルム 150mlに溶解し、トリエチルアミン20.21gを加えた。これにベンジルオキシカルボニルクロライド(ZCl) 34.07gをクロロホルム50mlに溶解した溶液を氷冷撹拌下に徐々に滴下し、混合物を室温にて一夜撹拌した。反応液に水 200mlを加え、クロロホルム 200mlで3回抽出した。有機層を飽和食塩水 200mlで2回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた結晶性の残留物にn-ヘキサン 200mlを加え、残留物を破碎した後、濾取し、n-ヘキサンので洗浄し、乾燥して、(S)-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-1-プロパノール 37.04gを得た。

(第2工程)

(S)-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-1-プロパノール36.52gを塩化メチレン 140mlに溶解し、続いてトリエチルアミン18.67gを加えた。これにメシルクロライド21.40gを塩化メチレン60mlに溶かした溶液を、氷冷撹拌下、徐々に加え、20分間撹拌した。反応液に水 200mlを加え、クロロホルム 200mlで3回抽出した。有機層を飽和食塩水 200mlで洗浄して、硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去して(S)-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-1-メタンシルホニルオキシプロパン49.53gを得た。

(第3工程)

3-アミノ-1-プロパノール 70.0gをテトラヒドロフラン(THF) 60mlに溶解し、これに室温で(S)-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ



-1-メタンスルホニルオキシプロパン48.97gをTHF 140ml に懸濁した懸濁液を加えた。この混合物を攪拌下に80℃にて一夜加熱還流した。冷後、反応液に水 200mlを加え、クロロホルム 200mlで3回抽出した。有機層を飽和食塩水 200mlで2回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去し、(S)-6-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-アザヘプタン-1-オールを淡黄色油状物として37.61g得た。本油状物は暫時放置すると結晶化した。

(第4工程)

(S)-6-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-アザヘプタン-1-オール37.1gをTHF 150mlに溶解し、これに氷冷攪拌下、ジ-tert-ブチルカーボネート 34.7gをTHF 50mlに溶かした溶液を滴下し、次いで室温で一夜攪拌した。反応液に水 200mlを加え、クロロホルム 200mlで3回抽出した。有機層を飽和食塩水 200mlで2回洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて精製(ワコーゲルC-200/登録商標 1kg、クロロホルム：メタノール=100:1→100:5で溶出)し、(S)-6-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-(tert-ブトキシカルボニル)-4-アザヘプタン-1-オールを淡黄色油状物として44.42g得た。

(第5工程)

(S)-6-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-(tert-ブトキシカルボニル)-4-アザヘプタン-1-オール 10.0gを塩化メチレン50mlに溶解し、トリエチルアミン3.0gを加え、氷冷攪拌した。これにメシルクロライド 3.32gを塩化メチレン25mlに溶かした溶液を加え、室温で10分間攪拌した。反応液に水 200mlを加え、クロロホルム 100ml

で3回抽出した。有機層を飽和食塩水 200mlで洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去し、(S)-6-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-(tert-ブトキシカルボニル)-4-アザヘプチル メタンスルホネートを淡黄色油状物として 11.74g得た。

(第8工程)

(S)-8-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-(tert-ブトキシカルボニル)-4-アザヘプチル メタンスルホネート11.74gをジメチルスルホキシド(DMSO)に溶解し、60%水素化ナトリウム2.2gを加え、室温で30分攪拌した。反応液に水及び酢酸エチルを加え、分液し、有機層を水洗した後、飽和食塩水 200mlで5回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製(ワコーゲルC-200/登録商標、200g使用、クロロホルムで溶出)して、(S)-ヘキサヒドロ-1-ベンジルオキシカルボニル-4-(tert-ブトキシカルボニル)-2-メチル-1H-1,4-ジアゼピンを淡黄色油状物として 8.53g得た。

(第7工程)

(S)-ヘキサヒドロ-1-ベンジルオキシカルボニル-4-(tert-ブトキシカルボニル)-2-メチル-1H-1,4-ジアゼピン 8.53gを 500mlの常圧還元装置を用い、メタノール80mlに溶解した後、5%パラジウム／カーボン4.0gを加え、室温にて常圧で接触還元した。6時間後、セライト濾過し、溶媒を留去して、(S)-ヘキサヒドロ-4-(tert-ブトキシカルボニル)-2-メチル-1H-1,4-ジアゼピンを淡黄色油状物として 3.97g得た。

同様にして(R)-ヘキサヒドロ-4-(tert-ブトキシカルボニル)-2-メチル-1H-1,4-ジアゼピン及びヘキサヒドロ

- 4 - (tert-ブトキシカルボニル) - 2 - メチル - 1 H - 1, 4 - ジアゼピンを合成した。

#### 実施例 1

ヘキサヒドロ - 1 - (4 - フルオロ - 5 - イソキノリンスルホニル) - 2 - メチル - 1 H - 1, 4 - ジアゼピン

(1) ヘキサヒドロ-4-(tert-ブトキシカルボニル)-2-メチル-1H-1,4-ジアゼピン0.51gとトリエチルアミン0.80gを塩化メチレン10mlに溶かした溶液に5-クロロスルホニル-4-フルオロイソキノリン0.49gを加え、12時間室温撹拌した。反応液を濃縮し、残渣を塩化メチレンに溶解した。塩化メチレン溶液を水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(クロロホルム/メタノール=100/1)にて精製し、ヘキサヒドロ-4-(tert-ブトキシカルボニル)-1-(4-フルオロ-5-イソキノリンスルホニル)-2-メチル-1H-1,4-ジアゼピン0.51gを得た。

(2) (1) で得た化合物0.99gを塩化メチレン10mlに溶解し、トリフルオロ酢酸10mlを滴下し、2時間室温撹拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にて中和し、クロロホルムで抽出した。クロロホルム層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(クロロホルム/メタノール=10/1)にて精製し、目的化合物0.24gを得た。

NMRスペクトル(CDC1<sub>3</sub>) : δ (ppm) 0.91(3H, d), 1.69-1.88(3H, m), 2.47-2.77(2H, m), 3.13-3.36(3H, m), 3.92-4.10(2H, m), 7.73(1H, t), 8.22(1H, dd), 8.57(1H, d), 8.84(1H, d), 9.15(1H, s)

#### 実施例 2

(S) - (-) - ヘキサヒドロ - 1 - (4 - フルオロ - 5 - イソキノリンスルホニル) - 2 - メチル - 1 H - 1, 4 - ジアゼピン塩酸塩

(1) (S) - ヘキサヒドロ - 4 - (tert-ブトキシカルボニル) - 2 - メチル - 1 H - 1, 4 - ジアゼピン 0.54 g と トリエチルアミン 0.38 g を塩化メチレン 10 ml に溶かした溶液に 5 - クロロスルホニル - 4 - フルオロイソキノリン 0.62 g を加え 12 時間室温撹拌した。反応液を濃縮し、残渣を塩化メチレンに溶解した。塩化メチレン溶液を水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (クロロホルム/メタノール = 100/1) にて精製し、(S) - ヘキサヒドロ - 4 - (tert-ブトキシカルボニル) - 1 - (4 - フルオロ - 5 - イソキノリンスルホニル) - 2 - メチル - 1 H - 1, 4 - ジアゼピン 0.99 g を得た。

(2) (1) で得た化合物 0.99 g を塩化メチレン 10 ml に溶解し、トリフルオロ酢酸を滴下し、2 時間室温撹拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にて中和し、クロロホルムで抽出した。クロロホルム層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (クロロホルム/メタノール = 10/1) にて精製し (S) - ヘキサヒドロ - 1 - (4 - フルオロ - 5 - イソキノリンスルホニル) - 2 - メチル - 1 H - 1, 4 - ジアゼピン 0.58 g を得た。

NMR スペクトル (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  (ppm) 0.91 (3H, d), 1.69-1.88 (3H, m), 2.47-2.77 (2H, m), 3.13-3.36 (3H, m), 3.92-4.10 (2H, m), 7.73 (1H, t), 8.22 (1H, dd), 8.57 (1H, d), 8.84 (1H, d), 9.15 (1H,

s)

(3) (2) で得た化合物 0.58 g をメタノール 10 ml に溶解し、1 N 塩酸水溶液 1.80 ml を加え、濃縮して目的化合物 0.50 g を得た。

元素分析値 ( $C_{15}H_{18}FN_2O_2S \cdot HCl$ ) として

計算値 (%) C : 50.01 H : 5.32 N : 11.68

実測値 (%) C : 50.26 H : 5.60 N : 11.44

$[\alpha]_D = -9.02^\circ$  (c=1.086,  $H_2O$ )

### 実施例 3

(R) - (+) - ヘキサヒドロ - 1 - (4 - フルオロ - 5 - イソキノリンスルホニル) - 2 - メチル - 1 H - 1, 4 - ジアゼピン塩酸塩

(1) (R) - ヘキサヒドロ - 4 - (tert - ブトキシカルボニル) - 2 - メチル - 1 H - 1, 4 - ジアゼピン 0.54 g を用いて実施例 2 (1) 及び (2) と同様に操作して、(R) - (+) - ヘキサヒドロ - 1 - (4 - フルオロ - 5 - イソキノリンスルホニル) - 2 - メチル - 1 H - 1, 4 - ジアゼピンを得た。

NMR スペクトル ( $CDCl_3$ ) :  $\delta$  (ppm) 0.91 (3H, d), 1.69-1.88 (3H, m), 2.47-2.77 (2H, m), 3.13-3.36 (3H, m), 3.92-4.10 (2H, m), 7.73 (1H, t), 8.22 (1H, dd), 8.57 (1H, d), 8.84 (1H, d), 9.15 (1H, s)

(2) (1) で得た化合物を実施例 2 (3) と同様に操作して目的化合物 0.45 g を得た。

元素分析値 ( $C_{15}H_{18}FN_2O_2S \cdot HCl$ )

計算値 (%) C : 50.01 H : 5.32 N : 11.68

実測値 (%) C : 50.27 H : 5.05 N : 11.82

$[\alpha]_D = 7.70^\circ$  ( $c=1.116$ ,  $H_2O$ )

#### 実施例 4

(S) - (-) - ヘキサヒドロ - 1 - (4 - フルオロ - 5 - イソキノリンスルホニル) - 2 - メチル - 1 H - 1, 4 - ジアゼピン塩酸塩 (別法)

(1) (S)-(+)-2-アミノ-1-プロパノール 3.00 g とトリエチルアミン 6.06 g を塩化メチレン 100ml に溶解し、5-クロロスルホニル-4-フルオロイソキノリン 9.82 g を加え、12時間室温撹拌した。反応液を水洗、硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。析出結晶をイソプロピルエーテルで洗浄し、(S)-4-フルオロ-5-[N-(1-ヒドロキシプロパン-2-イル)アミノスルホニル]イソキノリン 7.96 g を得た。

(2) (1) で得た化合物 1.42 g とトリエチルアミン 0.76 g を塩化メチレン 30ml に溶解し、氷冷下、メタンスルホニルクロライド 0.63 g を滴下し 1 時間室温撹拌した。反応液を水洗、硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残渣に THF 20ml を加え、3-アミノプロパノール 1.88 g を滴下し、12時間室温撹拌した。反応液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール/29%アンモニア水 = 90/10/1) にて精製し、(S)-4-フルオロ-5-[N-(1-ヒドロキシ-4-アザヘプタン-6-イル)アミノスルホニル]イソキノリン 1.56 g を得た。

(3) (2) で得た化合物 1.54 g とトリフェニルホスフィン 1.77 g を THF 15ml に溶解し、アゾジカルボン酸ジイソプロピルエステル 40% トルエン溶液 3.41 g を滴下し、2 時間室温撹拌した。反応液を濃縮し、残渣に酢酸エチルを加え、1N 塩酸にて抽出した。水層を炭酸水素ナトリウムで弱アルカリ性とし、生じた油状物をクロロホルム

で抽出した。抽出液を水洗、硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残渣をエタノールに溶解し、1N塩化水素エーテル溶液を加え析出結晶を濾取した。結晶をエタノールで洗浄し、目的物0.60gを得た。

元素分析値 ( $C_{11}H_{11}FN_3O_2S \cdot HCl$ ) として

計算値 (%) C : 50.01 H : 5.32 N : 11.68

実測値 (%) C : 49.82 H : 5.21 N : 11.43

融点 258 ~ 260 °C

#### 製剤例 1

処方 (1ml中)

実施例 2 の化合物 3mg

塩化ナトリウム 9mg

注射用水 適量

1ml

#### 調製法

実施例 2 の化合物及び塩化ナトリウムを上記の比率で注射用水に溶解後、メンブランフィルター (0.22  $\mu$ m) を用いて濾過を行い、アンプルに充填後、滅菌を行い水性注射剤とする。

#### 製剤例 2

処方 (1バイアルあたり)

実施例 2 の化合物 3mg

マンニトール 50mg

#### 調製法

実施例 2 の化合物及びマンニトールを上記の比率で注射用水に溶解後、メンブランフィルター (0.22  $\mu$ m) を用いて無菌濾過を行い、バイアルに充填後、常法により凍結乾燥を行い、用時溶解型注射剤

とする。

### 製剤例 3

処方(1錠 180mg中)

実施例 2 の化合物	10mg
乳糖	100mg
トウモロコシ澱粉	55mg
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	9mg
ポリビニルアルコール (部分ケン化物)	5mg
ステアリン酸マグネシウム	1mg

### 調製法

上記の比率で、ポリビニルアルコール及びステアリン酸マグネシウムを除く上記成分を均一に混合した後、ポリビニルアルコール水溶液を結合剤として湿式造粒法にて打錠用顆粒を製造する。これにステアリン酸マグネシウムを混合した後に、打錠機を用いて1錠重量180mgに成形し内服錠とする。

### 製剤例 4

処方(1カプセル 220mg中)

実施例 2 の化合物	10mg
乳糖	187mg
微結晶セルロース	20mg
ステアリン酸マグネシウム	3mg
	220mg

### 調製法

上記の比率で成分を均一に混合した後、カプセル充填機で硬カプセルに上記の 220mgを充填し、硬カプセル剤とする。



## 製剤例 5

処方（顆粒1g中）

実施例 2 の化合物	10mg
乳糖	880mg
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	70mg
ヒドロキシプロピルセルロース	40mg
	<hr/>
	1000mg

## 調製法

上記の比率で、ヒドロキシプロピルセルロースを除く上記成分を均一に混合した後、ヒドロキシプロピルセルロース水溶液を結合剤として練合した後、造粒機にて造粒し、顆粒剤とする。

次に本発明化合物の代表的化合物の試験例を掲げる。被験化合物としては実施例 2 の化合物、比較対照化合物としては、先行技術の W097/28130 号公報に具体的に開示されている化合物で本発明化合物と構造的に最も近似しているヘキサヒドロ-1-(4-フルオロ-5-イソキノリンスルホニル)-1H-1,4-ジアゼピン塩酸塩（以下化合物 A と称する）と市販品の塩酸ファスジルを用いた。

## 試験例 1

ラット大動脈のカルシウムイオノフォア収縮に対する作用

エーテル麻酔したラット（SD、雄、10-14週齢）を放血致死させ、胸部大動脈（約 8 cm）を摘出した。脂肪および結合組織を除去し、約 3 mm 幅の輪状標本とした後、内腔を擦り、血管内皮細胞を除去した。標本を栄養液を満たしたマグナス槽の等尺性張力トランスデュースーに装着し、1g の静止張力を負荷した。マグナス槽の栄養液は混合ガス（95% O<sub>2</sub> + 5% CO<sub>2</sub>）通気下、37°C に保ち、約 20 分毎に栄養

液を交換しながら、標本を約 1 時間安定化させた。標本にカルシウムイオノフォア A23187 を最終濃度  $1 \mu\text{M}$  となるよう投与し、収縮が安定した後、被験化合物を累積的に投与した。この間の収縮弛緩反応を記録し、被験化合物の、A23187 血管収縮に対する 50% 阻害濃度 ( $\text{IC}_{50}$  ( $\mu\text{M}$ )) を求めた。その結果、実施例 2 の化合物の  $\text{IC}_{50}$  は、1.7 であった。一方、比較対照化合物の化合物 A 及び塩酸ファスジルの  $\text{IC}_{50}$  は、それぞれ 10.6 及び 7.4 であった。なお、実験に用いた栄養液の組成は以下のごとくである。NaCl 115.9mM (以下同じ); KCl 5.9;  $\text{CaCl}_2$  2.5;  $\text{MgCl}_2$  1.2;  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  1.2;  $\text{NaHCO}_3$  25.0; グルコース 11.5。これらを蒸留脱イオン水に溶解した。混合ガス飽和時の pH は、7.4 であった。

本発明化合物は、カルシウムイオノフォアにより収縮した血管を弛緩させる作用を有し、その作用強度は、比較対照化合物の化合物 A 及び塩酸ファスジルよりもはるかに大きかった。

## 試験例 2

### ラット中大脳動脈血流増加作用

ウレタン麻酔したラット (SD, 雄性, 11-12 週齢) の頭部を固定し、頬筋を剥離した後、頬骨を露出した。歯科用電気ドリルを用いて中大脳動脈 (MCA) 直上の頭蓋骨に、直径約 5 mm の孔をあけ、MCA を直視できるようにした。レーザードップラー血流計のプロブ (直径: 1.0 mm) を MCA と近接させ、MCA 血流の変化を測定した。被験化合物は、生理食塩水に溶解、希釈し、大腿静脈からカニューレを介して 5 分間かけて 3mg/kg を投与した。各化合物の作用は、薬物投与前に対する血流増加率で示した。その結果、実施例 2 の化合物の血流増加率は、18.8% であった。一方、比較対照化合

物の化合物 A 及び塩酸ファスジルの血流増加率は、それぞれ 12.4% 及び 5.2% であった。また、被験化合物を 30 分間かけて投与して、同様にして血流増加率を測定した。その結果、実施例 2 の化合物は、1mg/kg 及び 3mg/kg 投与により血流量をそれぞれ 5.2%、9.6% と有意に増加させたが、塩酸ファスジルの 3mg/kg で増加が認められず、10mg/kg によって 5.4% の有意な増加がみられた。

本発明化合物は、ラット中大脳動脈血流を増加させる作用を有し、その作用は、比較対照化合物の化合物 A 及び塩酸ファスジルよりもはるかに大きかった。

### 試験例 3

#### イヌのクモ膜下出血モデルにおける脳血管攣縮緩解作用

Varsos らの方法 [J. Neurosurgery 58, 11-17 (1983)] に準じて自家血大槽内二回注入モデル犬を作製した。実験初日に、ペントバルビタール麻酔下、血管造影により化合物投与前の脳底動脈血管を撮影した。その後、大槽内より 4 ml の脳脊髄液を除去し、同量の自家血を 2ml/分の速度で注入した。血液注入後、30 分間、頭部を下に 30 度傾斜させ、脳底動脈からウィリス環に均一に血液を分布させた。実験 3 日目に、再度 4 ml の自家血の大槽内注入を行った。実験 7 日目に、ペントバルビタール麻酔下に脳血管造影を行い、遅延性脳血管攣縮が誘発されていることを確認した後、薬物の評価を行った。被験化合物は、左大腿静脈から 1 分間かけて投与した。経時的に血管造影を行った。各化合物の作用は、脳底動脈最狭窄部の直径の最大値を、実験初日の同一部位の直径を 100% として示した。

その結果、実施例 2 の化合物は、血管攣縮に対して、0.3mg/kg 以上の投与で有意な緩解作用を示し、3mg/kg で攣縮を完全に緩解させ

た。血圧は、0.3mg/kgでは有意な変化が認められなかったが、1mg/kg以上で低下した。一方、塩酸ファスジルは、10mg/kgで持続注入直後にのみ有意な緩解作用を示し、血圧は3mg/kg以上で低下した。

すなわち、実施例2の化合物投与群3mg/kgを試験例A（使用動物数＝5）、比較対照化合物の塩酸ファスジル3mg/kg投与群を試験例B（使用動物数＝4）、同10mg/kg投与群を試験例C（使用動物数＝4）とすると、7日目における薬物投与前の血管径は、試験例Aでは58%であった。一方、試験例B及びCでは、それぞれ58%、57%であった。実施例2の化合物は、静脈内投与により107%と攣縮血管を血液注入以前の内径にまで拡張させた。一方、塩酸ファスジルは、3mg/kgの静脈内投与では明確な緩解作用を示さず、10mg/kgの静脈内投与でも82%まで緩解させたにすぎなかった。

本発明化合物は、0.3mg/kgという非常に低用量で、かつ、血圧変化を現さない用量で有意に血管攣縮を緩解させた。

#### 試験例4

##### ラット一過性中大脳動脈閉塞による脳梗塞に対する作用

SD系雄性ラット（210-240g、7週令、1群12匹）の総頸動脈をハロセン麻酔下切開し、同部より内頸動脈を経て中大脳動脈起始部に達するまでナイロン栓子を挿入した。中大脳動脈血流遮断後、麻酔を止め、2時間後、ナイロン栓子を抜き去ることにより血流の再開通を行なった。血流再開6時間後、脳を摘出し、TTC(2,3,5-triphenyltetrazolium chloride)染色により梗塞領域を判定し、梗塞体積を大脳皮質と皮質以外の上位脳幹部に分けて測定し、Dunnett's testで検定した。実施例2の化合物0.3、1mg/kgおよび塩酸ファスジル3mg/kgを中大脳動脈閉塞－再還流直後より全量を30分間かけ

て静脈内に持続投与した。その結果、実施例 2 の化合物は、1 mg/kg の投与で一過性中大脳動脈閉塞による脳梗塞に対して大脳皮質において脳梗塞を  $298.7\text{mm}^3$  から  $181.7\text{mm}^3$  に有意に抑制した ( $P < 0.05$ )。一方、塩酸ファスジルは、3mg/kg の投与で脳梗塞に対して抑制傾向を示しただけであった。

#### 試験例 5

##### ラット永久中大脳動脈閉塞による脳梗塞に対する作用

SD系雄性ラット (210-240g、7週令、1群10-11匹) の側頭骨底部に、ハロセン麻酔下、小孔をあけ、左中大脳動脈本幹を電気凝固により焼灼切断した。中大脳動脈閉塞48時間後、脳を摘出し、TTC染色により梗塞領域を判定し、梗塞体積を大脳皮質と線条体に分けて測定し、Dunnett's testで検定した。実施例 2 の化合物0.03、0.1、0.3 又は1mg/kgおよび塩酸ファスジル 1又は3mg/kgを中大脳動脈閉塞直後から全量を30分間かけて、静脈内に持続投与した。その結果、大脳皮質および線条体で、実施例 2 の化合物は、0.3mg/kg の投与でそれぞれ脳梗塞体積を  $341.0\text{mm}^3$  から  $198.0\text{mm}^3$ 、 $141.8\text{mm}^3$  から  $103.8\text{mm}^3$  に有意に抑制したが ( $P < 0.01$ )、塩酸ファスジルは3mg/kg の投与で脳梗塞体積を大脳皮質では  $341.0\text{mm}^3$  から  $224.7\text{mm}^3$ 、線条体では  $141.8\text{mm}^3$  から  $103.7\text{mm}^3$  に有意に抑制したにすぎない ( $P < 0.01$ )。すなわち、実施例 2 の化合物は、塩酸ファスジルに比較して10倍以上の強い作用を有する。

#### 試験例 6

##### ラットの光化学誘発血栓による脳梗塞に対する作用

SD系雄性ラット (7週令、1群8匹) の中大脳動脈直上の頭蓋骨に孔をあけ、中大脳動脈を直視できるようにした。ローズベンガル

を静脈内投与し、血栓モデル作製用光源を中大脳動脈と近接させ、緑色光を照射した。薬物は緑色光照射終了直後に静脈内に投与した。24時間後に脳を摘出し、連続冠状断切片を作製しTTC溶液にて染色した。その結果、実施例2の化合物は、大脳皮質及び線条体のいずれにおいても脳梗塞抑制作用を示し、大脳皮質においてその作用は明確であった。すなわち、0.3 および1mg/kgの投与で大脳皮質において脳梗塞体積を 86.3mm<sup>3</sup>から 64.5mm<sup>3</sup>及び55.6mm<sup>3</sup> に有意に抑制し(それぞれP<0.05、P<0.01)、1mg/kgの投与で線条体における梗塞体積を 53.2mm<sup>3</sup>から 37.3mm<sup>3</sup>に有意に抑制した(P<0.05)。一方、塩酸ファスジルは、1 及び3mg/kgの投与で線条体における梗塞体積を 59.9mm<sup>3</sup>からそれぞれ 43.5mm<sup>3</sup>及び44.5mm<sup>3</sup> に有意に抑制しただけであった(P<0.01)。

実施例2の化合物は、脳血栓型の脳梗塞に対し、塩酸ファスジルよりもはるかに優れた改善効果を示した。

#### 試験例7

#### 麻酔開胸イヌにおける実施例2の化合物の冠状動脈血流量に対する作用

##### 実験方法

体重12.3~13.4kgのビーグル犬(1群4匹)をペントバルビタールナトリウム(30mg/kg i.v.)により麻酔した後、背位に固定した。以後、実験終了まで麻酔を維持するために右側橋側皮静脈内に留置したカニューレよりペントバルビタールナトリウム(3~5mg/kg/hr)を持続注入した。気管カニューレを挿入し、人工呼吸器による人工呼吸下(1回換気量15ml/kg, 呼吸頻度20breaths/min)に左第4および5肋骨間で開胸し、次いで心臓膜を切開し、ハンモック状に心臓を

吊るして固定した。左冠状動脈前下行枝に電磁血流計用プローブを装着して電磁血流計および生体電気用プリアンプを用いて冠状動脈血流量を測定し、レクチコード上に記録した。実施例2の化合物及び塩酸ファスジルは動物1匹あたりの投与容量が30mlとなるように、生理食塩液に用時溶解し、予め左側橈側皮静脈内に留置したカニユーレより30分かけて持続注入した。持続注入開始前値に対する%変化率を算出した。測定は投与中を含め60分間行った。その結果、生理食塩液投与では、冠状動脈血流量にはほとんど変化が見られなかった。被験薬静脈内投与開始後の冠状動脈血流量の経時変化を観察した。投与開始後5～10分に実施例2の化合物は、0.1、0.3、1 mg/kgでそれぞれ29.7%、69.3%及び86.7%の有意な増加を示した。一方、対照化合物の塩酸ファスジルは、3mg/kgで増加傾向、10mg/kgで53.1%の有意な増加を示したにすぎない。

試験例1～7から明らかなように、本発明化合物は、本発明化合物に類似した公知化合物と比較しても格段に優れた脳血管壁縮緩解作用、血流増加作用等を示した。

#### 試験例8

##### 急性毒性

ラットを用いてワイル氏法に従って実施した。6週齢の雄性slc SD系ラット（1群5例）に被験薬物を尾静脈より60秒間かけて投与し、以後24時間の死亡の有無を観察した。被験薬物は、生理食塩水に溶解、希釈して用いた。その結果、実施例2の化合物の急性毒性は低かった。

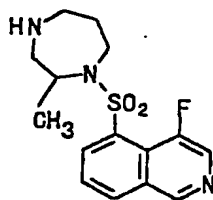
#### 産業上の利用可能性

以上のように、本発明化合物に類似した対照化合物の化合物 A や塩酸ファスジルに比較して、本発明化合物は、はるかに低い用量で、かつ、血圧変化を示さない用量で強い脳血管攣縮緩解作用を示した。しかも、本発明化合物は、攣縮血管を血液注入以前の内径にまで完全に回復させた。この事実から、本発明化合物は、脳血管障害、特に脳出血後の脳血管攣縮による脳組織障害の予防・治療に有用である。また、本発明化合物は、上記の脳血管攣縮緩解作用に加えて、対照化合物の塩酸ファスジルに比較して、はるかに低い用量で、臓器選択性に優れた脳血管や心臓血管の拡張作用、血流増加作用、及び虚血性神経細胞保護作用をあわせもつので、虚血性病変を伴う疾患の予防剤又は治療剤として有用である。即ち、本発明化合物は脳血管を拡張し、脳血流増加作用及び、虚血性神経細胞保護作用を有するので、脳出血、脳梗塞、一過性脳虚血発作、頭部外傷等に伴う後遺症（例、運動麻痺）の予防又は治療剤として有用である。さらに、冠血管を拡張し、優れた冠血流増加作用を示すことから、心筋梗塞や狭心症の予防・治療に有用である。



## 請 求 の 範 囲

## 1. 次の式〔I〕



〔I〕

で表される化合物又はその医薬上許容される塩。

2. 絶対配置がS配置である請求項1記載の化合物又はその医薬上許容される塩。

3. 請求項1記載の化合物又はその医薬上許容される塩を有効成分とする医薬組成物。

4. 医薬組成物が脳血管障害予防剤又はその治療剤である請求項3記載の医薬組成物。

5. 医薬組成物が虚血性病変を伴う疾患の予防剤又はその治療剤である請求項3記載の医薬組成物。

6. 医薬組成物が脳血管攣縮抑制剤である請求項3記載の医薬組成物。

7. 医薬組成物が虚血性神経細胞壊死保護剤である請求項3記載の医薬組成物。

8. 脳血管障害の病型が脳梗塞であることを特徴とする請求項3記載の医薬組成物。

9. 脳血管障害の病型が一過性脳虚血発作であることを特徴とする請求項3記載の医薬組成物。

10. 脳血管障害の病型が脳出血及び頭部外傷であることを特徴とする請求項3記載の医薬組成物。

- 1 1. 医薬組成物が、脳出血及び頭部外傷に伴う後遺症の予防剤又はその治療剤である請求項 3 記載の医薬組成物。
- 1 2. 医薬組成物が虚血性心疾患予防又は治療剤である請求項 3 記載の医薬組成物。
- 1 3. 医薬組成物が心筋梗塞抑制剤である請求項 3 記載の医薬組成物。
- 1 4. 医薬組成物が狭心症治療剤である請求項 3 記載の医薬組成物。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/04781

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
Int.Cl<sup>6</sup> C07D401/12, A61K31/55

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
Int.Cl<sup>6</sup> C07D401/12, A61K31/55

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CA, REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO, 97/28130, A1 (Nippon Shinyaku Co., Ltd.), 7 August, 1997 (07. 08. 97), Full text & AU, 9715574, A	1-14

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"&amp;" document member of the same patent family</p>
--	---

Date of the actual completion of the international search  
7 January, 1999 (07. 01. 99)

Date of mailing of the international search report  
19 January, 1999 (19. 01. 99)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## 国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP98/04781

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))  
Int.Cl<sup>6</sup> C07D401/12, A61K31/55

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))  
Int.Cl<sup>6</sup> C07D401/12, A61K31/55

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)  
CA, REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO, 97/28130, A1 (日本新薬株式会社), 7. 8月. 1997 (07. 08. 97), 全文&AU, 9715574, A	1-14

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技术水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

07. 01. 99

国際調査報告の発送日

19.01.99

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

富永 保



4C 9159

電話番号 03-3581-1101 内線 3454